

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

POUR

N°
187

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude FITSCH-MOURAS, née SAVELLI

Née le 23 Janvier 1934, à Neuilly-sur-Seine (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

197

A propos d'un syndrome de Lyell
à détermination cutanéobuccale
Contribution à l'étude des toxidermies
en stomatologie

Président : M. DUPERRAT, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude FITSCH-MOURAS, née SAVELLI

Née le 23 Janvier 1934, à Neuilly-sur-Seine (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

197

A propos d'un syndrome de Lyell
à détermination cutanéobuccale
Contribution à l'étude des toxidermies
en stomatologie

Président : M. DUPERRAT, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970



A MON MARI

A MES ENFANTS

A MES PARENTS

*Qu'ils trouvent ici un témoignage de
toute mon affection, et du profond res-
pect que je leur porte pour l'exemple
qu'ils ont été pour moi en toutes cir-
constances.*

A MES BEAUX-PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNARD DUPERRAT

Professeur de Clinique Dermatologique
à l'Hôpital Saint-Louis
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

*A qui nous sommes très reconnaissante
de nous avoir fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre profond respect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRIEZ

Stomatologiste des Hôpitaux
Professeur au Collège de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse,
auprès duquel nous avons toujours trouvé le
plus bienveillant accueil, et qui nous a pro-
digué les conseils et les encouragements les
plus précieux.*

*Qu'il trouve ici le témoignage de notre
profonde reconnaissance et de notre fidèle
respect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL ALBEAUX-FERNET

Médecin des Hôpitaux
Chef de Service d'Endocrinologie
à l'Hôpital Laënnec
Professeur au Collège de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Dont l'enseignement et les encouragements, aux débuts de nos études, nous ont été si précieux.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de toute notre gratitude et de notre profond respect.

A MES MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. DECHAUME

MONSIEUR LE DOCTEUR M. PARANT

MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAMBERT

MONSIEUR LE DOCTEUR CH. DESCROZAILLES

*Dont l'expérience et l'enseignement m'ont
été si utiles.*

*Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expres-
sion de ma respectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRY GUILLON

Chef de Service Honoraire
à l'Hôpital Notre-Dame-de-Bon-Secours
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES PROFESSEURS
DE L'INSTITUT DE STOMATOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

*Qu'ils trouvent ici l'expression de toute
ma gratitude pour l'enseignement qu'ils
m'ont donné.*

INTRODUCTION

Si, depuis vingt ans, les progrès de la thérapeutique ont été considérables, si ceux des industries chimiques et pharmaceutiques, non moins importants, mettent aujourd'hui aux mains des médecins des spécialités de plus en plus nombreuses, cela ne va pas sans certains risques. Cette pathologie thérapeutique est maintenant connue du praticien, elle va du trouble minime à la mort heureusement exceptionnelle ; les accidents les plus fréquents étant les troubles digestifs, les troubles sanguins et les éruptions dites médicamenteuses.

Ayant eu l'occasion d'observer une toxidermie liée à la prise d'un sulfamide et à détermination cutanéobuccale, nous avons pensé qu'il serait peut-être utile d'essayer de regrouper les produits médicamenteux ou non qui, introduits dans l'organisme volontairement ou accidentellement, sont susceptibles de provoquer des réactions au niveau de la muqueuse buccale.

Les toxidermies buccales sont rares, mais aussi rarement décrites, étant généralement associées à des lésions cutanées et à des troubles de l'état général, elles sont le plus souvent observées par le médecin traitant ou par le dermatologiste qui, si les lésions buccales ne sont pas très importantes, les citent sans vraiment les décrire.

Ces lésions, bien que peu fréquentes, ont cependant une réalité certaine, tout comme les réactions cutanées, et ont fait l'objet d'un certain nombre de communications. Mais l'absence d'ouvrage regroupant les réactions buccales à nombre de produits et la biblio-

graphie éparses nous ont incité à ce travail. La thèse de Casalis, en 1950, tout en étudiant le mécanisme de ces troubles, insistait surtout sur les lésions de contact dont nous ne parlerons pas ici.

Il est certain que ce sont les intoxications médicamenteuses qui nous ont fourni le plus d'exemples et sont le plus fréquemment retrouvées, mais il ne faut pas oublier qu'il peut s'agir d'intoxications professionnelles, accidentelles, voire criminelles.

La réalité de ces lésions buccales apparaît évidente lorsque l'on connaît la physiologie particulière du milieu buccal et, notamment, le rôle excréteur de la salive, et leur symptomatologie s'expliquera aisément par la structure histologique de la muqueuse buccale différente de celle de la peau : symptomatologie allant de l'érythème à la bulle en passant par les vésicules, les érosions, les pigmentations et le simple œdème.

La muqueuse buccale, cependant, en raison de sa structure, a la propriété de ne répondre que par un nombre limité de réactions tissulaires à la multitude d'agressions variées dont elle est l'objet.

Après la relation de l'observation qu'il nous a été donné d'étudier, nous ferons un bref rappel des notions générales sur les toxidermies. Puis, nous étudierons les principales drogues responsables de ces toxidermies et les lésions buccales qu'elles peuvent provoquer. Enfin, nous énumérerons les formes anatomo-cliniques et traiterons brièvement du diagnostic avec ses données actuelles apportées par les travaux des immunologistes sur l'allergie médicamenteuse et, enfin, le traitement de ces toxidermies.

OBSERVATION

Le 9 août 1967, l'enfant P..., âgée de quatre ans et demi, est adressée dans le Service de Stomatologie du Docteur Friez, à l'Hôpital Saint-Louis, pour des séquelles buccales d'un syndrome dermatologique grave ayant motivé son admission dans le Service du Docteur Perrot, à l'Hôpital de Neuilly-sur-Seine, qui adressait l'enfant avec le commentaire suivant : « Syndrome de Lyell à la suite de la prise de Sultirène* pendant six jours, depuis le 12 juin, à raison de 5 à 6 mesures par jour le premier jour, et 2 mesures du deuxième au sixième jour. Actuellement, persiste une stomatite pour laquelle le laboratoire a isolé un *Candida albicans* (?). Elle présente, par ailleurs, une conjonctivite avec larmolement permanent.

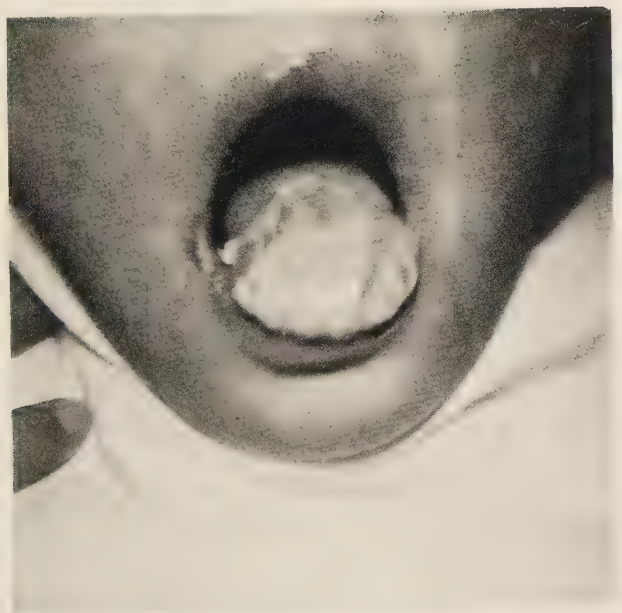
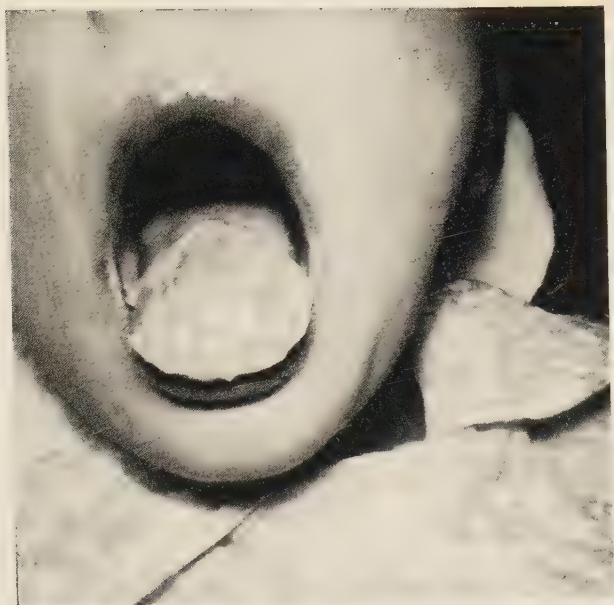
« Il y a eu, au cours de l'évolution, quelques clochers fébriles, les hémocultures et les culots urinaires n'ont jamais permis d'isoler de *Candida albicans* ; elle est depuis le début sous traitement par la Mycostatine, 3 comprimés par jour, plus soins locaux. L'aspect de la langue est resté inchangé depuis le traitement... »

En fait, on se trouvait devant une enfant de manipulation difficile, craintive, agitée, dont l'aspect évoquait une insuffisance thyroïdienne avec rareté des sourcils, perte presque complète des cils, conjonctivite bilatérale, la peau du visage était lisse comme atrophique, portant des marbrures brunâtres ou rougeâtres, séquelles des lésions du début avec dépilation du cuir chevelu et disparition des ongles (pieds et mains).

Il n'y avait pas, à ce moment, de lésions labiales ; par contre, la langue présentait dans sa moitié antérieure un aspect pseudo-membraneux jaunâtre, propre, respectant absolument la face inférieure, se décollant plus ou moins sur les bords avec, en son centre, une surface non pseudo-membraneuse qui apparaissait rose, quoique incomplètement repapillée.

Tout le reste de la muqueuse buccale était indemne et l'état dentaire satisfaisant.





En outre, toute la surface du corps et spécialement le tronc et l'abdomen, de dos et de face, étaient marqués de marbrures à contours irréguliers, isolées et confluentes, de coloration brune hyperchromique, les membres n'étaient pas épargnés, quoique moins atteints.

L'observation initiale du 26 juin 1967 disait : « Depuis quarante-huit heures, l'enfant grognon, fatiguée, présente une élévation thermique, puis apparaissent des lésions érythémateuses en taches sur le visage, donnant un aspect en ailes de papillon.

Au bout de vingt-quatre heures, l'état général est grave, l'enfant est prostrée, adynamique. La diffusion de l'atteinte muqueuse est caractéristique : l'enfant présente une *stomatite* : les lèvres sont fuligineuses, œdématisées, excoriées, s'entrouvrent difficilement pour laisser apercevoir une muqueuse érodée par des éléments bulleux non intacts.

La *rhinite* se traduit par un jetage séro-sanglant.

La *conjonctivite* est apparue dès le début des troubles, s'accompagnant d'un écoulement purulent, les paupières sont œdématisées.

Des lésions bulleuses siègent également au niveau de la vulve. Les lésions cutanées sont survenues après l'atteinte des muqueuses. Elles sont érythémateuses, de teinte rouge sombre ou brune, de taille variable, morbilliformes, maculaires ou en plaques, mais une note est caractéristique : l'épiderme est plissé, décollé sur de larges surfaces et se déchire en mettant à nu le derme sous-jacent, l'aspect est celui d'un grand brûlé (S. de Nikolsky).

L'atteinte de l'état général donne l'impression d'une fièvre éruptive grave :

- température à 39°5 ;
- vomissements ;
- prostration ;
- déshydratation.

Laboratoire :

- V.S. à peine accélérée ;
- augmentation des α_2 -globulines ;
- N.F.S. normale ;
- urines normales.

Après une mise sous perfusion de sérum glucosé avec :

- Flabelline* : 3 g ;
- Pénicilline : 3 MU ;
- Na : 3 g ;
- K ;
- Ca ;
- Cortancyl*.

L'état s'améliore au bout du deuxième jour, l'enfant n'a plus que 38°, il existe de petits adénopathies axillaires, mais :

- ni splénomégalie ;
- ni hépatomégalie ;
- ni trouble cardiaque.

Les vomissements se sont arrêtés, il n'y a pas de signes articulaires ni de troubles nerveux.

Le 30 juin, la température est à 37°5, l'enfant arrive à entrouvrir les yeux... »

L'état s'améliorera de jour en jour, conduisant à la guérison complète sans séquelle en trois mois.

Dans les antécédents, on notait :

- des rhino-pharyngites et angines à répétition tous les hivers ;
- coqueluche en 1963 ;
- rougeole grave en 1964 ;
- oreillons en 1966 ;
- adénoïdectomie à quatre ans ;
- médicaments pris dans les deux mois ayant précédé la maladie :
 - Théralène* ;
 - Euphoryl* infantile ;
 - Célestamine* ;
 - Otagol* ;
 - Prilon* ;
 - Sultirène* pour otite pendant six jours avant l'apparition des troubles.

Il semble que le diagnostic de varicelle grave ait pu être évoqué, mais l'aspect des lésions caractéristiques rapprochées de descriptions semblables a permis de conclure à une dermite bulleuse probablement allergique d'origine médicamenteuse.

Le traitement stomatologique institué le 9 août a été :

- Isogev* ;
- Solupred* ;
- Arovit* ;
- Vitamines C, B1, B6.

* *

Deux ans après l'introduction en France de la sulfaméthoxy-pyridazine dont l'activité thérapeutique est importante, l'absorption digestive rapide, l'élimination par le rein lente entraînant une sulfamidémie élevée et prolongée, et dont la toxicité est très faible,

P. Michon, A. Larcen et C. Huriet décrivent une toxidermie bulleuse exfoliante mortelle semblant due à l'emploi de ce nouveau sulfamide. Si, dans cette observation, les signes cutanés sont largement décrits, les signes muqueux ne sont qu'évoqués, mais on retrouve, comme dans l'observation que nous venons de présenter :

- une stomatite ;
- une rhinite ;
- une conjonctivite.

Sur 683 sujets traités par la sulfaméthoxypyridazine, Stewart, Maddin et Danto relèvent 25 accidents cutanés (éruptions maculopapuleuses, urticariennes, morbilliformes ou scarlatiniformes, plus rarement une éruption bulleuse du type Fiessinger-Rendu, exceptionnellement une dermatose bulleuse d'évolution maligne).

Il semble que, dans l'observation de l'enfant P..., la responsabilité du Sultirène* soit presque certaine, l'aspect et l'évolution des lésions ayant été rapprochés des cas relevés dans la littérature où la responsabilité de ce médicament n'était pas mise en doute.

Outre la sulfaméthoxypyridazine, bien d'autres médicaments sont susceptibles d'être à l'origine d'une épidermolyse nécrosante. Nous citerons :

- Irgafène ;
- Pénicilline ;
- Procaïne ;
- Gardéнал ;
- Phénolphtaléine ;
- Acide acétyl-salicylique.

On a également signalé des syndromes de Lyell post-sérothérapiques :

- Dérivés de la pyrazolone ;
- Dérivés de la prométhazine ;
- Phénylbutazone ;
- Huile de chénopode ;
- Sels d'or ;
- Antipyrine.

LES TOXIDERMIES

DEFINITION

On désigne classiquement, sous le terme de toxidermies, toutes les modalités éruptives pouvant être provoquées par l'ingestion ou l'introduction par voie générale d'un produit médicamenteux ou non. Nous éliminerons ainsi toutes les dermatoses de contact. Ce qui caractérise les stomatites toxiques, c'est surtout la dose dangereuse pour tous les individus et leur grande fréquence, ainsi que le fait qu'elles s'accompagnent d'autres symptômes cliniques et que le rôle du terrain soit accessoire. Mais la limite de ce qui appartient à l'intoxication et à l'intolérance n'est pas facile à trancher.

Sur le plan de la pathogénie, plusieurs mécanismes peuvent être envisagés lors de l'apparition de lésions buccales réactionnelles :

- *l'idiosyncrasie*, où le sujet présente d'emblée une intolérance à un produit donné. Les phénomènes pathologiques apparaissent alors dès la première prise ;
- *l'allergie* ou sensibilisation, c'est le mécanisme le plus fréquemment invoqué. Le sujet se sensibilise progressivement d'une façon spécifique à un produit ou à un groupe de produits ;
- *l'intoxication* dont les phénomènes apparaissent lorsqu'une drogue est absorbée ou administrée à trop forte dose ou de façon trop prolongée.

Bien entendu, nous ne retiendrons pas ici *le biotropisme* où l'éruption est vraisemblablement due au réveil d'un germe latent,

et les *mycoses* qui apparaissent après modifications de la flore buccale ou intestinale, à la suite de l'administration de certains sulfamides ou antibiotiques, et qui, si elles entraînent fréquemment des stomatites, par exemple, ne peuvent être considérées parmi les toxidermies.

En ce qui concerne les toxidermies médicamenteuses qui sont les plus fréquentes, disons que les lésions cutané-muqueuses des thérapeutiques internes sont rarement caractéristiques d'un médicament, que rares sont les médicaments déclenchant à coup sûr des lésions, celles-ci se produisent en général après une dose variable et un laps de temps variable lui aussi, mais elles peuvent apparaître quel que soit le mode d'introduction d'un médicament : oral, rectal, vaginal ou parentéral. Mais il faut insister sur l'importance des facteurs locaux dans l'apparition de ces lésions. Le rôle de l'infection semble indiscutable dans certaines stomatites, étant donné la présence des nombreux germes retrouvés dans les lésions érosives ou ulcérées. Il sera très important, devant une stomatite présumée d'origine toxique, de rechercher une cause d'irritation locale : mauvaise hygiène buccale, septicité bucco-dentaire ou traumatisme prothétique.

Si les facteurs locaux jouent un grand rôle dans l'apparition des lésions buccales, les facteurs généraux auraient une importance primordiale pour Huriez et son école dans l'apparition des toxidermies elles-mêmes ; ces derniers incriminant les anomalies du métabolisme et les défaillances du terrain (néphropathies, hépatites...).

La localisation des lésions est extrêmement variable ; il peut s'agir de stomatites généralisées ou de gingivites, de glossites ou de cheilites localisées. Leur intensité va de la simple atteinte congestive de la muqueuse buccale aux lésions ulcéro-nécrotiques et destructrices, leurs aspects sont très variés : un des plus fréquents étant celui des toxidermies bulleuses.

Sachant que les lésions médicamenteuses n'ont aucune spécificité et que le nombre des produits susceptibles de les faire apparaître est immense et s'accroît chaque jour, il est important, devant des lésions de la muqueuse buccale dont la cause n'est

pas d'emblée évidente, de se livrer à une enquête approfondie à la recherche du ou des médicaments qui ont pu être utilisés dans les mois, les semaines ou les jours précédents, de leur posologie, de la composition du produit et de la durée du traitement. Cette enquête sera parfois d'autant plus difficile que le patient, habitué à prendre une médication depuis des années sans qu'apparaisse le moindre trouble, oubliera de le mentionner lors de l'interrogatoire.

Du point de vue étiologique, la liste des substances susceptibles de provoquer des lésions cutané-muqueuses ou muqueuses est très longue. Sans citer tous les corps pouvant être responsables, nous étudierons les principaux groupes de produits.

LES METAUX ET METALLOIDES

• Le mercure

Utilisé depuis le xv^e siècle comme antisypilitique, puis à partir du xviii^e siècle dans certaines préparations comme le calomel, il est à l'origine de stomatites de causes thérapeutiques le plus souvent, mais aussi professionnelles. Cette variété d'hydragirisme survenait donc autrefois au cours des traitements antisypilitiques, elle est devenue plus rare de nos jours ; toutefois, la résistance du tréponème à la pénicilline, qui remet en vedette le cyanure de mercure, pourrait lui donner un regain d'activité. Il peut s'agir de formes frustes ou légères (Millian, Lebourg et Prunet ont démontré qu'elles succédaient surtout aux injections intra-veineuses de cyanure de mercure.

La *forme congestive* est la plus fréquente ; elle se traduit par un état érythémateux diffus de la muqueuse buccale et possède trois caractères fondamentaux :

- elle est précoce et disparaît rapidement si l'on suspend le traitement ;
- elle est douloureuse ;
- elle s'accompagne d'une hypersialorrhée avec fétidité de l'haleine particulière (fétidité mercurielle), d'un goût métallique et d'une sensation de chaleur buccale.

Les autres formes sont, suivant l'intensité :

- la forme *catarrhale* ;
- la forme *ulcéreuse* ;
- enfin, les formes *localisées* à la langue ou au voile.

Ces stomatites sont bénignes, elles cèdent rapidement aux soins locaux sans que l'on soit pour cela obligé de suspendre le traitement mercuriel.

Outre les lésions déjà citées traduisant une imprégnation mercurielle, on peut observer dans l'intoxication chronique par le mercure, un liseré gingival gris argenté plus large et moins foncé que le liseré de Burton. La langue peut également présenter un aspect argenté et les dents elles-mêmes prendre une coloration grise ou noire.

Très différentes sont les stomatites après absorption, autrefois décrites par Fournier :

- la stomatite d'alarme ;
- la stomatite moyenne généralisée.

1) La STOMATITE D'ALARME : son apparition impose l'arrêt du traitement. Elle survient chez les patients dont l'état bucco-dentaire est mauvais. Ses quatre modes de début sont :

- le décollement rétro-molaire ;
- la gingivite médiane inférieure ;
- la gingivite périphérique ;
- la stomatite jugale.

La gencive devient rouge, sensible, saigne légèrement, restant longtemps normale dans les zones édentées, puis le processus augmentant, elle devient bleuâtre, œdématiée, un liseré gris blanc apparaît au collet des dents, le tout s'accompagnant d'une grande fétidité de l'haleine.

2) La FORME MOYENNE GÉNÉRALISÉE peut lui succéder ; les signes inflammatoires gagnent la muqueuse adjacente, atteignant le palais, la langue, la muqueuse jugale qui, œdématiée, garde l'empreinte des dents. Les amygdales sont augmentées de

volume et l'on peut voir une atteinte des glandes salivaires. Puis apparaissent des ulcérations à bords épaissis s'accompagnant de :

- douleurs ;
- hypersialorrhée très importante ;
- signes dentaires, en particulier d'une mobilité pouvant aller jusqu'à la chute des dents.

On peut également observer des angines ou des pharyngites nécrotiques.

En général, les signes de l'intoxication mercurielle complètent le tableau clinique. L'évolution peut se prolonger plusieurs semaines, mais aboutit à la guérison sans séquelles.

Cependant, il faut savoir que les lésions de la muqueuse buccale ne sont pas toujours les premiers signes de l'intoxication, que leur importance n'est pas liée à la gravité de celle-ci et que l'on a rencontré de graves stomatites mercurielles sans avoir constaté d'autres signes d'intoxication.

Quant aux stomatites d'origine professionnelle, elles surviennent généralement après inhalation de poussières ou de débris renfermant du mercure et sont à rapprocher des stomatites mercurielles par absorption.

À propos des diurétiques mercuriels, Mme Chaput cite le cas d'une stomatite nécrotique localisée à la zone sublinguale chez un sujet sensibilisé au mercure, se compliquant d'ostéite corticale superficielle de la face interne de la mandibule.

• Le bismuth

Utilisé en thérapeutique surtout à partir de 1930, la stomatite bismuthique est toujours médicamenteuse. Comme la stomatite mercurielle, elle apparaît après injections et après ingestion de sels de bismuth, et est favorisée par une mauvaise hygiène buccale :

- *après injections*, la stomatite est précoce avec les sels solubles, plus tardive avec les sels insolubles. Plus les injections sont rapprochées, plus la stomatite est à craindre (Dechaume) ;
- *après ingestion*, l'absorption de sels insolubles de bismuth à doses massives peut donner des stomatites.

Les signes buccaux de l'intoxication bismuthique sont :

a) La *pigmentation* de la muqueuse buccale qui, par sa fréquence et sa netteté, a une très grande valeur séméiologique. Elle apparaît tôt ou tard au cours d'un traitement bismuthique mais infailliblement (R. Vrasse). Elle serait due à une précipitation en grains du bismuth favorisée par des conditions anatomiques spéciales et se traduit par : un liseré gingival, marginal, gris ardoisé, surtout net au niveau des incisives, puis des dents en mauvais état et des racines restantes, mais pouvant atteindre la totalité des collets. Puis par des taches bleutées au niveau de la face interne des joues, des lèvres, de la voûte palatine, du plancher buccal et de la langue. Il a été décrit une pigmentation autour des orifices glandulaires de la muqueuse labiale constituée par trois fins anneaux noirs concentriques (Pinkus). Le liseré persiste longtemps mais s'efface en quelques mois. La coloration dépend de l'importance de l'imprégnation et de l'hyper ou hypohémie des gencives. Elle peut aller du gris au noir et du petit point au sommet d'une papille à la grande plaque noire. On a attribué à cette pigmentation la valeur d'un signal symptôme, car la stomatite survient souvent après la pigmentation, bien qu'elle puisse parfois la précéder, surtout lors des injections de sels solubles. La stomatite bismuthique débute volontiers par une gingivite médiane inférieure. Elle peut être partielle ou généralisée, mais en général d'intensité moyenne et d'évolution relativement bénigne. Si elle présente dans son apparition certaines similitudes avec la stomatite mercurielle, elle doit cependant en être distinguée par :

- l'absence d'hypersialorrhée ;
- une fétidité de l'haleine bien moindre ;
- une pigmentation particulière des ulcérations ;
- des lésions qui ne sont jamais nécrosantes ;
- un état général mieux conservé.

b) Il existe cependant des formes cliniques :

- les *formes précoces* avec les sels solubles et particulièrement les sels hydrosolubles où les manifestations buccales peuvent survenir dans les minutes suivant l'injection ;
- les *formes tardives* avec les sels insolubles ;

- les *formes suraiguës* avec importante atteinte de l'état général, mais évoluant rapidement vers la guérison avec un traitement antiseptique local ;
- les *formes associées* à une angine ;
- les *formes partielles*. Il faut noter, en effet, la possibilité de glossites bismuthiques, non douloureuses, non infiltrées, dépaillées, lisses, à limites nettes, avec sillon médian.

c) Enfin, on retrouve dans la littérature des formes très particulières : un cas de stomatite bismuthique végétante avec prolifération papillomateuse au niveau des incisives et ayant duré deux mois. Ainsi qu'un cas de gingivite intense avec glossite de la pointe et construction osseuse provisoire après traitement par bismuth et cyanure de mercure intra-veineux. La prolifération osseuse consistait en arcature s'implantant sur le périoste alvéolo-dentaire en arrière et en avant des dents, d'une deuxième prémolaire à l'autre, enfermant les dents restées intactes et reliées par des ponts interdentaires. Toute cette superstructure tombant à la troisième semaine d'un traitement par vitamine PP et sans séquelles. Histologiquement, il s'agissait d'un processus d'ostéite condensante rappelant les ostéoses éburnées (Jausion, Cailliau et Carlier).

On a aussi décrit des stomatites bismuthiques pseudo-membraneuses. L'examen endo-buccal révélant une pseudo-membrane gris-bleu couvrant la muqueuse, la langue, les dents, gênant l'ouverture buccale et la déglutition qui sont douloureuses, comme le fait de toucher ces pseudo-membranes. Il semble que la bouche soit le traducteur de nombreux désordres généraux et l'association d'un facteur local et de facteurs généraux peuvent être ainsi à l'origine de curieuses manifestations pathologiques.

Autrefois, l'apparition d'une stomatite lors d'un traitement bismuthique imposait l'arrêt du traitement ; elle peut être maintenant prévenue par une mise en état soigneuse de la bouche avant tout traitement et régresse parfaitement sous l'effet des antibiotiques et notamment de la pénicilline à laquelle le bismuth est fréquemment associé dans le traitement de la syphilis récente par exemple.

• L'or

Les lésions observées sont elles aussi d'origine médicamenteuse. L'emploi de l'or en thérapeutique remonte, en effet, à l'Antiquité, mais l'usage intensif date surtout de la fin du XIX^e siècle, pour atteindre son apogée vers les années 1930. Les premiers accidents ont été décrits en 1906.

Administrés par voie générale, les sels d'or peuvent provoquer des lésions de la muqueuse buccale :

- gingivites ;
- stomatites.

La stomatite aurique est particulière. Contrairement à la stomatite mercurielle, la septicité bucco-dentaire ne joue qu'un rôle mineur et parfois nul. C'est une stomatite diffuse, douloureuse, apparaissant au cours du traitement et parfois tout au début. Les lésions érosives initiales sont de contours réguliers, affectant au niveau du voile un aspect en ailes de papillon, pouvant s'accompagner d'une rougeur diffuse des piliers, des amygdales et de la paroi pharyngée. La langue est également touchée : œdématisée, présentant des ulcérations qui apparaissent au contact des dents. Puis la muqueuse prend un aspect laiteux, opalescent au niveau de la muqueuse jugale, de la langue, du palais, du voile et des lèvres. Si le traitement est poursuivi, cette stomatite fait place à une stomatite lichénoïde cliniquement et histologiquement semblable au lichen plan.

Il est également possible d'observer des lésions bulleuses d'aspect pemphigoïde (aurides bulleuses) sur les gencives, les lèvres, le plancher buccal et les amygdales.

Certaines observations, enfin, font mention de stomatites ulcéreuses rappelant la stomatite mercurielle.

Les accidents cités semblent se produire le plus souvent avec des doses assez importantes de sels d'or. Au-dessous de 5 cg/kg, il ne semble pas y avoir de troubles ; par contre, on obtiendrait toujours des accidents au-dessus de 15 cg/kg et ceux-ci peuvent apparaître dans les années suivant le traitement, parfois avec un intervalle libre de deux à trois ans (J. Mayr).

- **Le plomb**

L'intoxication est ici généralement d'origine professionnelle. Les lésions buccales sont relativement fréquentes chez les travailleurs du plomb. Comme dans la stomatite mercurielle, la mauvaise hygiène bucco-dentaire favorise l'apparition des lésions, dans le saturnisme aigu notamment. Le signe le plus connu en est le liseré gingival (ou liseré de Burton). La gencive est pâle, amincie, il se forme autour de certaines dents un liseré constitué par de minuscules dépôts noirâtres ayant la finesse de grains de poussière, qui aura tendance à s'étendre et manque dans les zones édentées. Les lèvres et les joues peuvent, elles aussi, parfois, prendre une coloration bleu noirâtre, ce sont les taches ardoisées de Gubler à la face interne des joues. On recherchera des granulations basophiles des hématies et une hémato-porphyrinurie.

Dans les cas d'intoxication saturnine intense, le liseré saturnien n'est qu'une manifestation facultative. Le plus souvent, on ne rencontre qu'un court liseré sur le bord gingival de quelques dents, soit sur la face palatine, soit sur la face linguale de certaines molaires. Quelquefois aussi, la coloration se trouve limitée au sommet de quelques papilles. En outre, des plaques colorées grisâtres sur certaines parties des gencives peuvent constituer un signe caractéristique.

Cet aspect clinique de coloration gingivale, à condition que l'on prenne soin de la rechercher, constitue un signe de valeur et surtout précoce de la rétention du plomb qui coïncide souvent avec l'apparition de la porphyrinurie, les ponctuations basophiles n'étant pas un signe précoce, mais traduisant plutôt une intoxication durant déjà depuis un certain temps.

Dans le saturnisme aigu, peuvent apparaître des gingivites et des stomatites, allant de la gingivite la plus bénigne à la stomatite ulcéreuse.

Dans le saturnisme chronique, les symptômes plus tardifs sont les atteintes des glandes salivaires, surtout parotidiennes, avec gonflement et douleurs lors de la mastication, et sublinguales.

Enfin, on a noté également des dépôts de plomb dans la substance dentinaire.

L'importance de l'examen stomatologique n'est pas négligeable dans la recherche du diagnostic positif. Citons ainsi le cas où cet examen seul a permis de déceler un saturnisme extra-professionnel peu banal, survenu chez un patient ayant bu des boissons acidulées dans une tasse de céramique non vitrifiée.

Parmi les métaux pouvant également donner des lésions buccales, nous citerons :

- **L'antimoine**

L'intoxication stibiée survenait autrefois chez les malades traités par l'émétine ; elle réalise, au niveau de la muqueuse buccale, une stomatite fongueuse, ulcéreuse avec hypersialorrhée et liseré noir gingival.

- **L'argent**

L'argent, circulant dans le sang sous forme d'albuminate, se dépose dans tout le corps sous forme d'argent colloïdal, donnant une pigmentation grise de tous les tissus, y compris les muqueuses. On peut observer parfois un liseré gingival brunâtre rappelant les pigmentations génotypiques, ainsi que des pigmentations labiales, qui peuvent s'accompagner d'une pigmentation cutanée des parties exposées au soleil.

- **Le fer**

Il peut donner, lui aussi, une pigmentation de couleur rouge brun.

- **Le cadmium et le zinc**

Peuvent, eux aussi, provoquer des inflammations de la muqueuse buccale et donner un liseré gingival bleuâtre. Le cadmium peut être à l'origine d'une coloration de l'émail : « la dent cadmique ».

- **Le cuivre**

Peut également être à l'origine d'un liseré verdâtre avec lésions gingivales.

- **Le nickel**

Peut donner une coloration bleu verdâtre de la muqueuse.

- **Le chrome**

On peut observer, au niveau de la bouche, des lésions inflammatoires, des petits abcès jaunâtres ayant une faible tendance à la cicatrisation. Ces micro-abcès peuvent siéger sur les amygdales, la muqueuse du palais mou et du palais dur où ils peuvent aller jusqu'à atteindre l'os.

- **L'iode**

Très utilisé au XIX^e siècle pour les goitres, la scrofule, puis un peu plus tard contre la syphilis, ses indications sont actuellement très réduites.

Comme nous l'avons déjà dit, il n'existe aucune spécificité dans l'aspect clinique d'une éruption médicamenteuse ; mais cependant, telle substance donnera plus volontiers telles lésions. Ainsi, l'iode et ses composés peuvent, dans des conditions bien particulières d'administration prolongée ou de doses massives, réaliser des lésions polymorphes mais volontiers une stomatite vésiculo-bulleuse, tout comme les dérivés du brome, l'antipyrine et ses dérivés que nous étudierons ultérieurement, ainsi que nombre d'antalgiques, de somnifères et les sulfamides.

Ces éruptions bulleuses sont, le plus souvent, à détermination cutanée, mais il n'est pas rare d'observer des lésions cutanéomuqueuses et notamment des lésions buccales. Ces lésions bulleuses, dues aux dérivés de l'iode ou *iodides*, sont les plus fréquentes, étant donné le large emploi diagnostique de l'iode et de ses

dérivés, mais les lésions buccales sont rares, aussi est-il très difficile pour le stomatologiste de les observer.

La réaction bulleuse, parfois très importante, prédomine aux parties découvertes, mais peut aussi atteindre, nous l'avons vu, la cavité buccale, donnant une glossite, une stomatite avec localisations palatines fréquentes ou des lésions péri-orificielles. Sur la peau, il s'agit de bulles à liquide clair qui se dessèchent et font place à une croûte. Sur la muqueuse buccale, les lésions bulleuses étant très fugaces sont rarement observées au stade de bulles, mais le plus souvent au stade d'ulcérations irrégulières, fongueuses et parfois végétantes (P. Friez).

Le diagnostic sera fait grâce à l'interrogatoire : à la recherche d'une thérapeutique iodée ou d'un examen radiographique ayant utilisé des produits de contraste, à la recherche d'iodides érythémateux, végétants, acnéiformes et également grâce à l'association d'autres signes : nausées, coryza, conjonctivite, hypersialorrhée, et même diarrhée et albuminurie. On recherchera une sensibilité particulière à l'iode.

L'évolution se fait en général vers la guérison, bien que l'on ait observé des stomatites mortelles. Dans les lésions péri-orificielles, les cicatrices scléreuses ou rétractiles sont rares ; elles peuvent, si cela se produit, être inesthétiques et gênantes au niveau des lèvres.

L'iode peut également être à l'origine d'œdèmes localisés aux lèvres et au palais. Il s'agirait là d'une idiosyncrasie avec possibilité lors de nouvelles applications, d'œdèmes généralisés de la tête et du cou.

• Le brome

Les bromures étaient utilisés depuis la seconde moitié du XIX^e siècle pour leurs vertus sédative et antiépileptique. Les accidents dus à cette thérapeutique ont été rapidement observés et décrits. Le brome n'est pratiquement plus utilisé de nos jours.

Il existe des lésions ou *bromides* plus rarement observées encore que les iodides. Selon les observations, les bromides bulleuses

seraient cliniquement comparables aux iodides. Les bromides végétales seraient plus caractéristiques, notamment les lésions végétales de la langue. Des lésions palatines avec granulations grises auraient été également décrites.

L'état général est très bien conservé, mais l'évolution peut être très longue, même après suppression des médicaments et laisser des cicatrices inesthétiques et indélébiles.

• L'arsenic

Pour certains, il n'existerait pas de lésions de la muqueuse buccale dans l'intoxication par l'arsenic.

Pourtant, lors de l'intoxication aiguë, il existe des signes buccaux :

- brûlures ;
- sécheresse de la bouche ;
- sensation de gorge qui se « noue » ;
- dysphagie.

Dans l'intoxication chronique, une stomatite peut apparaître avec lésions érythémateuses et pustuleuses des gencives et de toute la muqueuse buccale, et, contrairement à la stomatite mercurielle, une cavité buccale sèche. Des manifestations buccales après injections intra-veineuses de Salvarsan* ont été décrites : une heure après l'injection, apparaissaient un œdème et un érythème de la muqueuse buccale. Une observation relate même l'apparition de bulles hémorragiques muqueuses. En 1917, Millian décrit un syndrome secondaire au neuvième jour du traitement arsenical et comportant notamment une stomatite ; il s'agirait là d'une sensibilisation.

LES ANTIBIOTIQUES

• Les antibiotiques fungiques

Les aspects stomatologiques des accidents de l'antibiothérapie sont parmi les plus connus. Nous envisagerons successivement les diverses lésions observées, sans tenir compte de l'antibiotique absorbé, car tous peuvent donner des stomatites, puis certaines altérations de la muqueuse buccale propres à certains antibiotiques ; enfin les mécanismes invoqués dans l'apparition de ces différentes manifestations en éliminant tout de suite :

- les stomatites entrant dans le cadre d'une aplasie médullaire consécutive, par exemple, à la prise de chloramphénicol. Cette stomatite ulcéro-nécrotique est celle observée au cours de l'agranulocytose et secondaire au trouble hématologique portant sur la lignée blanche ;
- les stomatites mycosiques dues le plus souvent à une antibiothérapie locale, et la stomatite à *Candida albicans*.

Les stomatites dues aux antibiotiques peuvent être :

- généralisées ;
- localisées ;
- ou présenter des aspects morphologiques plus particuliers.

1) STOMATITES GENERALISEES

C'est la sécheresse de la bouche qui est, au cours de l'antibiothérapie, la manifestation la plus fréquemment rencontrée, puisqu'il semble qu'on la retrouve chez 40 patients sur 100 environ.

Certains auteurs ont pensé que ces modifications quantitatives de la salive s'accompagnaient d'une altération des propriétés bactéricides de la salive normale.

Les stomatites proprement dites sont soit d'apparence érythéma-teuse banale, soit des stomatites ulcéreuses pouvant revêtir un aspect sévère avec stomatorragies et dilatations vasculaires importantes. Ces manifestations sont alors rarement isolées et s'accom-pagnent souvent de lésions des autres muqueuses (ano-rectites par exemple) et d'atteintes cutanées.

2) STOMATITES LOCALISEES

Les plus fréquentes sont les *glossites* pouvant revêtir deux aspects : soit un aspect atrophique, la langue est dépapillée, érodée, rouge, lisse et vernissée ou au contraire un aspect hypertrophique avec persistance des papilles fongiformes et parfois un œdème assez important de la langue. L'atteinte gingivale a été observée, réalisant l'aspect d'une *gingivite* hypertrophique et ulcéreuse par-fois même ulcéro-nécrotique.

Enfin, on a signalé des lésions labiales assez fréquentes à type de *chéilite* sèche atrophique avec perlèche.

3) AUTRES STOMATITES

On a en effet observé des stomatites d'aspect plus particulier :
— des stomatites bulleuses (type Stevens-Johnson);
— des stomatites vésiculeuses, plus rares ;
— des stomatites aphteuses.

Ces accidents peuvent s'observer avec tous les antibiotiques, mais plus volontiers avec la pénicilline, la terramycine, l'auréo-mycine, plus rares semblent être ceux attribués aux cyclines.

Dans le mode d'apparition de ces lésions, un mécanisme de carence vitaminique a été invoquée, mais il semble surtout s'agir d'accidents d'intolérance. Nous ferons une place particulière à la stomatite due à la streptomycine dont l'aspect très spécial rappelle celui du lichen plan. M. Lambert a retrouvé chez 60 % des enfants soumis à un traitement à la streptomycine, une stomatite et des

lésions leuco-kératosiques. Il a également été décrit une stomatite évoluant en plusieurs stades :

- un stade érythémateux et œdémateux ;
- un stade de stomatite laiteuse avec placards opalins ;
- un stade de stomatite laiteuse et érosive ;
- enfin, un stade terminal qui, si le traitement n'est pas interrompu, évolue vers des lésions érosives grisâtres, pseudo-membraneuses et sphacéliques, et, s'il est interrompu, régresse assez vite mais laisse une muqueuse buccale atrophique avec langue dépapillée. Ces lésions muqueuses s'accompagnent de signes cutanés, de vomissements et de vertiges.

Si les stomatites observées au cours des traitements au chloramphénicol ont généralement leur origine dans un trouble hématologique, il semble cependant que certains accidents buccaux soient directement liés à la toxicité du produit. Des observations faites dans un service de typhiques ont montré que les accidents cutanéomuqueux n'étaient pas rares et qu'ils n'apparaissaient pas avec de faibles doses. Parmi les accidents muqueux, ont été décrits : des gingivites ou stomatites aphteuses pures et des gingivites avec liseré rouge très prononcé rappelant le liseré observé lors de l'élimination de certains métaux. Les accidents buccaux sont bien distincts des ulcérations de Bouveret avec lesquelles ils ne sauraient être confondus.

Nous rapprocherons de ces lésions muqueuses des accidents secondaires à l'absorption de tétracyclines. Celles-ci sont en effet susceptibles de provoquer une hypoplasie de l'émail et de la dentine entraînant une fluorescence particulière de coloration de l'émail et de la dentine, et une coloration des dents variant du gris au jaune brun.

• Les sulfamides

A côté des antibiotiques d'origine fongique, il nous faut citer les antibiotiques d'origine chimique, tels les sulfamides ou le P.A.S. qui, eux aussi, peuvent être à l'origine d'accidents buccaux. Ainsi peut-on observer, au cours de traitements sulfamidés, des colora-

tions non spécifiques des muqueuses et des sécrétions par les produits de dégradation des sulfamides et des stomatites généralisées ou localisées. Citons les stomatites bulleuses dues à la sulfanilamide et à la sulfaméthoxypyridazine (cf. observation), les stomatites pseudo-membraneuses (disulfonamide), ou encore des glossites érythémateuses ou des chéilites érosives.

Il s'agit le plus souvent d'accidents d'intolérance due au radical « para-amino » et s'accompagnant généralement de lésions cutanées.

- **Le P.A.S.**

Des lichens plans buccaux ont été signalés, apparaissant quelques semaines après le début du traitement avec lésions érosives de la langue et taches opalescentes blanches. Les lésions érosives disparaîtraient lentement et les taches persisteraient de longs mois.

LES NEUROLEPTIQUES ET PSYCHOTROPES

Ils forment l'un des grands groupes de substances susceptibles de provoquer des lésions buccales, ceci par la fréquence de leur prescription. Les premiers accidents cutanéo-muqueux que nous avons retrouvés ont été décrits par Kuhn, en 1905, puis par Causade et Tardieu, en 1925. En 1934 également, Hekmann rapporte un cas d'épidermolyse généralisée mortelle.

Le premier signe peut être une asialhie avec perlèche, langue sèche, dépapillée, parfois leuco-kératosique. On peut également observer des caries rapidement évolutives, puis une gingivite érythémato-pultacée.

Les barbituriques donnent le plus souvent des stomatites érythémateuses. L'atteinte muqueuse est parfois isolée, parfois associée à des lésions cutanées, mais on peut également observer des lésions aphtoides, des lésions hémorragiques ou des altérations de la muqueuse buccale s'accompagnant d'hypersialorrhée avec haleine fétide, langue desquamant par endroits, œdématiée, gardant l'empreinte des dents et des zones rouges ou grises, donnant un aspect granuleux à la muqueuse du palais mou (micro-bulles), ou encore des lésions franchement bulleuses de la face inférieure de la langue. Ces lésions disparaissent généralement avec l'arrêt du traitement.

S. Kennet, en mars 1968, rapport 4 cas de stomatites dues aux barbituriques et sans éléments cutanés :

— une stomatite ulcéreuse avec 30 mg de phénobarbital. Tous les examens de laboratoire se sont révélés normaux ;

- une stomatite ulcéreuse avec une médication associant théophylline, éphédrine et phénobarbital ;
- une ulcération de la langue avec enduit gris jaunâtre au centre de l'ulcération et présence de bulles à la face inférieure de la langue et de taches blanches au palais après ingestion de Nembutal* ;
- une stomatite érythémateuse à la suite de l'ingestion d'un barbiturique non précisé.

Les 4 cas ont guéri après l'arrêt du traitement.

Nous rapprocherons des lésions dues aux neuroleptiques, la stomatite due aux dérivés de la diphénylhydantoïne décrite par Plichet, Hennion et Giraud, puis par Parant. Elle apparaît chez les sujets jeunes à la faveur de lésions locales, dans les cas de traitement prolongé, à des doses assez fortes qui sont susceptibles de provoquer des gingivites et des stomatites sévères. Il s'agit d'une hypertrophie gingivale donnant au début un aspect granité des languettes qui, en plusieurs mois, deviennent turgescents, hypertrophiques. La muqueuse garde sa teinte rose, n'a pas de tendance à l'ulcération, ne saigne pas au contact, de consistance ferme, elle est indolore. Cette lésion ne s'accompagne d'aucuns signes généraux, elle peut atteindre des proportions importantes, réalisant un véritable éléphantiasis des gencives. L'aspect caractéristique de la lésion et l'anamnèse permettront de poser assez facilement le diagnostic. La pathogénie de cette stomatite est discutée : toxicité ou avitaminose ? Il faudra suspendre le traitement à la diphénylhydantoïne, qu'il sera le plus souvent nécessaire de remplacer par une autre médication antiépileptique.

On a signalé également de petites nécroses de la bouche et du pharynx à la mésantoïne.

Citons enfin, parmi les antiépileptiques et psychotropes, le Tégrétol*, qui peut être à l'origine de certaines stomatites, en particulier de syndrome de Stevens-Johnson.

Lamy et Lamotte citent 3 cas de stomatites dont les causes probables sont le gardénal et l'association de gardénal et diphénylhydantoïne. Ces stomatites se sont accompagnées d'un exanthème morbilliforme, pseudo-purpurique, avec éclosion de larges bulles,

et se sont traduites par une atteinte des lèvres, de la gencive, du voile, des piliers et de la muqueuse jugale où la muqueuse érythémateuse s'est couverte de phlyctènes se rompant rapidement et laissant de larges érosions hémorragiques. La guérison fut rapide, contrastant avec la gravité du syndrome.

LES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES

• Les dérivés salicylés

Leurs propriétés thérapeutiques et en particulier leur action antirhumatismale ont été découvertes à la fin du XIX^e siècle. Ils sont aujourd'hui très largement utilisés.

Sur le plan cutané, toutes les modalités éruptives sont possibles :

- plaques érythémateuses souvent fugaces ;
- dermatoses érythémato-vésiculeuses ;
- parfois pseudo-érysipèle ;
- ou bulles. L'aspirine* pouvant être responsable d'une épidermolyse nécrosante suraiguë ou syndrome de Lyell.

Au niveau de la muqueuse buccale, les lésions sont rares et consistant le plus souvent en un érythème fugace apparaissant quelques heures après l'absorption et disparaissant en quelques heures également. Des lésions palatines sont possibles : rougeurs du palais et de la muqueuse pharyngée durant quelques heures elles aussi.

• Les dérivés pyrazolés

Comme les dérivés salicylés, les sulfamides, les antibiotiques et d'autres substances médicamenteuses, les dérivés pyrazolés peuvent eux aussi être à l'origine d'un syndrome de Lyell ; mais d'autres lésions ont pu être décrites.

Nous citerons les *antipyrinides* se présentant comme des allergides érythémateuses ou parfois bulleuses d'une lésion cutanée très particulière : l'érythème pigmenté fixe (P. Friez). Les antipyrinides bulleuses seraient une transformation des plaques érythémateuses que fait naître l'antipyrine chez certains sujets, apparaissant brusquement en un point quelconque et dans la bouche notamment, se produisant à chaque absorption nouvelle et laissant une tache brune.

Utilisée depuis 1884 en thérapeutique, les lésions provoquées par l'antipyrine comme par l'aspirine ont été décrites par Brocq, en 1894.

Le pyramidon* donne des lésions assez semblables à celle de l'antipyrine. On a signalé des atteintes labiales (œdème de la lèvre inférieure) et des pustules au niveau de la muqueuse du palais dur lors d'une éruption de la face et du cou. Les associations à base de phénacétine, pyramidon et d'un autre dérivé pyrazolinique ont pu donné des lésions buccales exsudatives multiformes, un œdème de Quincke, un œdème de la lèvre inférieure.

La phénacétine serait elle-même responsable de cyanose des muqueuses. Citons l'observation d'un homme de trente ans hospitalisé pour lésions ulcéro-membraneuses des joues, des lèvres, de la langue et du sillon balano-préputial avec fièvre, asthénie, signes généraux, consécutives à la prise de *phénacétine*. *Signes buccaux* : taches blanches indolores, mais entraînant une dysphagie ; érosions multiples avec exsudat pseudo-membraneux se désagrégeant facilement et hypersialorrhée. *Signes cutanés* : lésions érythémateuses légèrement surélevées sur tout le corps. Vraisemblablement, il s'agit plus d'une intolérance que d'une toxicité.

Madame Lapine, en 1950, rapporte dans le *Bulletin de la Société Française de Dermatologie*, le cas d'une malade de trente-neuf ans consultant pour des lésions érosives des lèvres, de la face interne des joues, du dos, de la langue et des organes génitaux évoluant par poussées depuis dix-huit mois. L'examen révélait des érosions post-bulleuses de 3 à 8 mm de diamètre, rouge vif, très douloureuses, s'accompagnant de fièvre, de dysphagie ; chaque poussée ayant duré trois à quatre semaines. Les examens de

laboratoire n'ayant rien montré, l'interrogatoire révéla que chaque poussée semblait déclenchée par l'introduction de suppositoires anti-hémorroïdaires à base de :

- papavérine ;
- marron d'Inde ;
- cupressus ;
- pyramidon.

L'introduction répétée dans un but expérimental, provoqua pendant vingt-quatre heures des picotements dans les régions où trente-six heures après devaient apparaître des lésions bulleuses.

MANIFESTATIONS BUCCALES AU COURS DE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Les thérapeutiques antimitotiques ne semblent pas non plus épargner la muqueuse buccale. Nous avons notamment retrouvé des cas de stomatites accompagnant des traitements par l'actinomycine D et par les antifoliques, en particulier le méthotrexate.

En 1962, Harold A. Solomon rappelle les accidents pouvant survenir au cours de traitements par l'actinomycine D, notamment les pharyngites et les stomatites qui peuvent également s'accompagner de nausées, vomissements, anorexie, diarrhée et de manifestations cutanées.

Pinkel observe des modifications au niveau de la muqueuse buccale dans 9 cas sur 13 chez des enfants traités par l'actinomycine D, allant de la simple chéilite à l'ulcère buccal profond et à la stomatite ulcéreuse extensive.

Sur 132 patients, Watne a observé 22 cas, soit 17 % ayant développé des lésions buccales. La plupart des patients recevait 75 microgrammes d'actinomycine D par kg de poids, par voie intra-veineuse, pendant une période de cinq à dix jours. Chacun des 22 patients a développé une stomatite généralisée ; les autres types de lésions apparues au cours ou après la stomatite furent des ulcérations des lèvres, de la langue, du plancher de la bouche, du palais mou et une pharyngite. L'ulcération de la muqueuse buccale apparaissant plus fréquemment entre les cinquième et quinzième jours après le début du traitement et persistant quatre à dix-sept jours. Ces ulcérations étaient précédées d'une stomatite

et les facteurs locaux ne semblent être pour rien dans leur apparition. L'arrêt du traitement fait disparaître rapidement ces lésions. Les antifoliques, eux aussi, seraient responsables de certaines stomatites. Deux cas de stomatites ulcéreuses au méthotrexate nous ont été communiqués :

1) Le cas d'un malade atteint d'une leucose à promyélocytes et traité par 4 comprimés par jour de méthotrexate et 2 comprimés par jour de purinéthol, qui a présenté trois jours après le début du traitement une stomatite ulcéreuse ayant entraîné l'arrêt immédiat du méthotrexate ; les lésions buccales ont alors régressé et disparu totalement en trois jours. Deux mois après cet épisode, lors d'une nouvelle hospitalisation du malade, le méthotrexate est de nouveau prescrit à la même dose de 4 comprimés par jour, ce qui entraîne en deux jours les mêmes effets que précédemment, auxquels viennent s'ajouter des signes cutanés. Le traitement est alors arrêté et, en cinq jours cette fois, tout rentre dans l'ordre, l'administration du purinéthol ayant été maintenue.

2) Le second cas est celui d'un malade traité pour une mitose pulmonaire par le méthotrexate en perfusion, à raison d'une par semaine, et qui, au cinquième mois du traitement, a présenté une stomatite ulcéreuse du plancher de la bouche et de la face inférieure de la langue. Tous signes ayant disparu huit jours après l'arrêt du traitement.

Nous ne ferons que citer les lésions dues aux injections intra-artérielles d'antimitotiques qui peuvent :

- entraîner à plus ou moins bref délai dans le territoire infusé, un *syndrome irritatif* se traduisant par une stomatite, une glosite (hémilangue) ou une pharyngite ;
- ou lors de suffusion de produits antimitotiques hors du lit vasculaire infusé, des *nécroses* des tissus voisins.

Le mécanisme de ces manifestations étant différent de celui des toxidermies.

Le Myleran* est lui aussi à l'origine de manifestations buccales ou plus exactement d'une pigmentation cutanéomuqueuse, mais qui n'apparaît semble-t-il qu'après une administration prolongée du médicament. Elle atteindrait plus fréquemment les sujets bruns.

L'atteinte de la muqueuse labiale se traduit par l'apparition de plaques arrondies ou ovalaires de teinte bistre, allongées parallèlement au bord labial. La face dorsale de la langue est mouchetée, tandis que sa face inférieure est d'une teinte chamois plus claire et plus diffuse. Au niveau du plancher buccal, on retrouve des taches bistres disposées symétriquement en arrière des caroncules salivaires. Le voile et la face interne des joues sont le siège d'une pigmentation plus diffuse, tandis que les gencives sont respectées.

Il nous a semblé intéressant de rapprocher des toxidermies buccales les modifications histochimiques des cellules desquamées de la muqueuse buccale chez les sujets traités par chimiothérapie pour tumeurs malignes. Nous avons cité les inflammations de la muqueuse jugale, les glossites, les ulcérations même apparaissant chez les patients traités par les antifoliques, les antipurines et autres agents antimitotiques ; ces lésions pouvant d'ailleurs être associées à d'autres atteintes du tractus digestif.

Les modifications des cellules desquamées consistent en des changements de rapports du cytoplasme et du noyau, des changements de formes de celui-ci, des modifications de la chromatine et des mitoses anormales. Elles varient avec le corps utilisé :

- *moutarde à l'azote* : gigantisme du cytoplasme, apparition de cellules binucléées, chromatine nucléaire plus dense que normale ;
- *6-mercaptopurine*, qui donne des stomatites : modifications cytoplasmiques sans modifications de la chromatine nucléaire.

Ces modifications pourraient être utilisées pour déceler une toxicité précoce de ces agents thérapeutiques sur certains individus, ou pour suivre éventuellement le traitement en augmentant ou diminuant les doses selon les modifications histochimiques des cellules.

LES ANTIPALUDEENS

- **La quinine**

Les antipaludéens de synthèse sont à l'origine d'une pigmentation cutanéomuqueuse. La quinine, elle aussi, serait responsable dans des cas très rares de lésions de la muqueuse buccale, notamment d'une coloration noire de la muqueuse palatine pour certains, pour d'autres d'une rougeur diffuse du palais, de la muqueuse jugale et tonsillaire. La possibilité de lésions bulleuses des lèvres a également été signalée.

- **Les antipaludéens de synthèse**

Etant donné l'emploi thérapeutique toujours plus grand de ceux-ci, il devient de plus en plus fréquent d'observer des pigmentations dues à ces corps quels qu'ils soient (Nivaquine*, Flavoquine*, Quinacrine* ou Atébrine*). Ils sont à l'origine d'hyperpigmentations cutanées et muqueuses.

L'atteinte des muqueuses qui nous intéresse plus spécialement frappe surtout la région palatine et l'on peut voir des plaques pigmentées symétriques siégeant dans les deux tiers antérieurs du palais et de couleur bleu ardoisé. L'atébrine peut également être à l'origine d'une pigmentation bleutée du voile. Des taches noirâtres gingivales et labiales ont également été décrites.

La pigmentation cutanée atteint surtout les ongles, la face interne des jambes et la région péri-narinaire. Ces pigmentations

seraient dues à une surcharge hémossidérinique et mélanique dans le chorion et le derme papillaire à l'intérieur d'histiocytes pigmentophages (Woringer et Laugier).

La quinacrine serait la cause de glossites ou de stomatites diffuses accompagnant des troubles cutanés ; il s'agirait là d'une intolérance plus que d'une toxicité proprement dite.

AUTRES SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER DES TROUBLES CUTANEO-MUQUEUX

- **La phénolphthaléine**

La phénolphthaléine, que l'on retrouve en particulier dans certains laxatifs, serait à l'origine de lésions de la cavité buccale ; celles-ci, atteignant elles aussi plus fréquemment les sujets bruns, sont du type pemphigoïde ou assez semblables à celles de l'anti-pyrine. Les lésions érythémateuses sont souvent d'une couleur intense, pouvant aller jusqu'au violet foncé. Elle est également responsable de syndrome de Lyell.

- **La phénylbutazone**

Elle serait à l'origine de lésions purpuriques et de manifestations bulleuses. Il nous a été donné d'observer à l'Hôpital Beaujon, dans le Service du Docteur Parant, des lésions de la muqueuse buccale dont l'étiologie médicamenteuse a été retenue ; elles s'accompagnaient d'un exanthème. Les lésions, d'abord très localisées sur le versant cutané de la lèvre inférieure, se sont étendues pour donner une chéilite avec plaques érosives hémorragiques et une stomatite constituée par des bulles recouvertes d'un enduit pultacé siégeant à la face interne des joues, aux gencives, au palais et formant des plages décapillées sur la langue.

L'exanthème était constitué par des macules et des bulles de la taille d'une lentille, confluant en placards polycycliques, évoluant vers la dissécation, prurigineuses et siégeant à la paume des mains et à la plante des pieds. Il s'agissait d'un érythème polymorphe typique avec stomatite érosive sans aucuns signes généraux. Les lésions ont été attribuées à la phénylbutazone, bien qu'elles soient apparues deux jours après l'arrêt du traitement qui avait duré une dizaine de jours. L'évolution n'a pu être suivie, le malade ayant quitté l'hôpital avant la guérison complète de ses lésions.

• Les corticoïdes

Administrés de façon prolongée, les corticoïdes seraient responsables de poussées de gingivite en rapport avec la diminution des défenses de l'organisme. On a pu également observer une infiltration œdémateuse des bords de la langue qui prennent un aspect crénelé, infiltration que l'on retrouve à la face interne des joues et au niveau des ostium salivaires (Mme Chaput).

Il est bien entendu que la liste que nous venons de donner des drogues susceptibles de provoquer des lésions de la muqueuse buccale n'est absolument pas restrictive. Ainsi, selon l'opinion de B. Duperrat, « tout peut donner tout », toutes les médications ont pu être incriminées ; les anticholestérolémiants, les anticoagulants, les antihistaminiques eux-mêmes n'y ont pas échappé.

En ce qui concerne les autres substances non médicamenteuses, ce sont surtout les colorants et notamment les colorants utilisés dans l'industrie alimentaire qui sont le plus souvent responsables de lésions cutanéomuqueuses.

LES FORMES ANATOMO-CLINIQUES

Nous avons vu avec chaque produit ou chaque groupe de produits, les différentes lésions qu'il était possible d'observer. Nous citerons, dans ce chapitre, les différents troubles qui, chez un malade, peuvent faire penser à une toxidermie buccale :

- les troubles purement fonctionnels ;
- les lésions limitées à la muqueuse buccale ;
- les lésions buccales associées à des lésions des autres muqueuses ;
- les lésions buccales associées à des lésions cutanées.

1) LES TROUBLES PUREMENT FONCTIONNELS

Ce sont surtout :

- les hypersialorrhées ;
- les hyposialies ;

qui peuvent rester des symptômes isolés ou précéder l'apparition de lésions muqueuses.

2) LES LÉSIONS LIMITÉES A LA MUQUEUSE BUCCALE

a) Lésions elles-mêmes limitées à une région de la cavité buccale :

- les gingivites érythémateuses, hémorragiques, ulcéreuses, hypertrophiques ;
- les glossites atrophiques, œdémateuses ;
- les chéilites atrophiques, œdémateuses, la perlèche ;
- les lésions palatines, pigmentaires généralement ou à micro-abcès (chrome).

b) Lésions généralisées de la cavité buccale aboutissant :

- aux stomatites diffuses ou généralisées sous toutes leurs formes : œdémateuses (As), érythémateuses, catarrhales, ulcéreuses, pseudo-membraneuse (Bi), nécrotiques, hémorragiques, fongueuses (Sb), bulleuses, vésiculeuses, aphteuses, lichénoïdes (streptomycine, or);
- aux pigmentations.

3) LES LÉSIONS ASSOCIÉES A DES LÉSIONS D'AUTRES MUQUEUSES

Ce sont le plus souvent des lésions érosives des muqueuses entrant dans le cadre des toxidermies bulleuses (antalgiques, antipyrétiques, sulfamides...).

4) LES LÉSIONS ASSOCIÉES A DES TROUBLES CUTANÉS

Les lésions de la muqueuse buccale de cause toxique ou d'étiologie médicamenteuse peuvent être associées à nombre de manifestations cutanées :

- des plaques érythémateuses (analgésiques...);
- un érythème polymorphe (phénylbutazone);
- une dermatose érythémato-bulleuse (analgésiques, antipyrétiques...);
- une dermatose bulleuse pouvant aller jusqu'à l'épidermolyse nécrosante de Lyell ;
- des lésions exsudatives multifformes ;
- des lésions de type pemphigoïde (or);
- des lésions purpuriques (barbituriques, phénylbutazone...); ;
- ou pseudo-purpuriques (neuroleptiques);
- des exanthèmes dont le plus fréquent est l'exanthème morbilliforme ;
- enfin les lésions végétantes ou acnéiformes dues à l'iode et au brome (iodides, bromides).

LESIONS LES PLUS FREQUEMMENT OBSERVEES

• Avec les métaux

<i>Hg</i>	<i>Bi</i>	<i>Or</i>	<i>Pb</i>	<i>Antimoine</i>
Hypersialorrhée Stomatites : — érythémateuses — catarrhales — ulcéreuses Pigmentation	Stomatites : — érythémateuses — pseudo-membraneuses — végétantes Pigmentation Constructions osseuses prov.	Gingivites Stomatites — érosives — œdémateuses — ulcéreuses — lichénoïdes Lésions bulleuses pemphigoi- des	Gingivites Stomatites : de la plus bénigne à la forme ulcéreuse Pigmentation	Stomatites : — fongueuses — ulcéreuses Hypersialorrhée Pigmentation
<i>Ag</i>	<i>Fer</i>	Cadmium Zinc	Cuivre Nickel	Chrome
Pigmentation	Pigmentation	Stomatites érythémateuses		

Iode	Brome	As	
Iodides : — bulleuses — érythémateuses — végétantes — achéiformes CEdèmes localisés Hypersialorrhée	Bromides : — bulleuses — végétantes Lésions granuleuses	Stomatites : — œdémateuses — érythémateuses Lésions bulleuses hémorragiques Bouche sèche	
• Avec les antibiotiques	<i>Antibiotiques fungiques</i> <i>Sulfamides</i> Stomatites localisées : — glossites atrophiques œdémateuses — gingivites hypertrophiques — chéilites atrophiques Stomatites généralisées : — bulleuses — vésiculeuses — aphtoïdes — lichénoides — érythémateuses — ulcéreuses Bouches sèches Hypoplasies et coloration de l'émail	• Avec les neuroleptiques et psychotropes Bouches sèches Perlèche Gingivites érythémateuses Stomatites : — érythémateuses — aphtoïdes — hémorragiques — œdémateuses — micro-bulles — hypertrophiques Exanthèmes morbilliformes Pseudo-purpura	• Avec les analgésiques et antipyrétiques Stomatites : — érythémateuses — érosives — bulleuses CEdèmes de la lèvre inférieure : ces lésions sont le plus souvent associées à des lésions cutanées : — exsudatives multiformes — bulleuses (syndrome de Lyell) — érythémato-bulleuses

LE DIAGNOSTIC

Le plus souvent, le diagnostic de toxidermie buccale ou même de toxidermie cutanée est posé :

- sur certains signes cliniques particulièrement évocateurs, quoique nous l'avons vu, le polymorphisme des lésions soit grand ;
- soit sur l'interrogatoire où l'on retrouve la prise de médicaments que nous savons susceptibles de provoquer de telles lésions, après avoir éliminé une cause infectieuse, virale ou un trouble de l'état général ; ou la notion d'allergie ou d'intolérance souvent connue du malade à un corps ou un groupe de corps donnés.

Il est pratiquement impossible de prouver d'une façon absolue la responsabilité de la drogue incriminée.

Nous avons vu que la notion d'intolérance était le mécanisme le plus fréquemment invoqué. Pour les phénomènes cutanés, deux groupes d'affections s'intègrent fort bien dans ce mécanisme immunologique :

- les lésions de contact, objectivées par les épidermotests, mais qui n'entrent pas dans le cadre de notre étude ;
- les lésions anaphylactiques objectivées par la présence d'anticorps circulants. Mais nombreuses sont les lésions dont l'anamnèse et l'aspect clinique évoquent l'allergie, sans que l'on puisse mettre en évidence le conflit antigène-anticorps signant la réaction immunologique.

Or depuis les travaux d'auteurs comme Yoffey, Gowans, Halpern, les différents mécanismes entrant dans la réponse immunologique sont actuellement connus :

- 1° Elaboration d'une information immunologique.
- 2° Stockage de l'information.
- 3° Reconnaissance de l'allergène.
- 4° Apparition des mécanismes effecteurs.

Plusieurs épreuves ont été proposées pour donner la preuve immunologique de ces réactions :

- les *épidermotests* (nous l'avons vu pour les lésions de contact dans les intolérances aux résines par exemple);
- les *cuti-réactions*, mais elles sont capables de provoquer des réactions d'intolérance générale ;
- les *intra-dermo-réactions* qui présentent deux inconvénients : le risque de sensibiliser des sujets neufs, ou celui de provoquer des accidents graves pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique mortel.

De nombreuses recherches conduites par des immunologistes ont donc tendu à réaliser des tests *in vitro*, afin de mettre en évidence dans le sang du sujet à tester les anticorps circulants. Prausnitz, en 1921, avait démontré sur le sérum d'un de ses collaborateurs, la présence d'anticorps dans le sang des individus allergiques ; il injectait sous la peau d'un sujet sain le sérum à tester, puis peu après, au même endroit, il injectait le réactogène. Cette méthode présentait au moins une grande difficulté, celle de trouver des sujets volontaires. Les recherches continuèrent et menèrent en particulier à la réaction d'*hémagglutination conditionnée* : tous les éléments sanguins ont été successivement utilisés pour essayer de mettre en évidence ces anticorps circulants.

En 1953, Storck et Hoigne, s'appuyant sur les travaux de Achard et Aynaud, en 1909, qui proposaient d'utiliser la thrombopénie comme reflet de la réaction antigène-anticorps, étudient l'agglutination des plaquettes en présence du réactogène.

En 1964, Hartl étudie l'agglutination et la lyse des leucocytes dans l'agranulocytose médicamenteuse. Les éosinophiles eux

aussi ont joué un rôle, ainsi que les monocytes. Mais toutes ces méthodes se révélèrent très infidèles.

Et ce sont les basophiles qui furent utilisés par Shelley comme indice du conflit antigène-anticorps. Le basophile contenant environ la moitié de l'histamine sanguine et la basopénie ayant été démontrée dans l'urticaire.

• Le test de Shelley

En 1961, Shelley et Juhlin mettent en présence les basophiles du sujet à tester et le réactogène à étudier, puis après filtration et coloration, ils en examinent les modifications. Devant le trop petit nombre de basophiles chez l'homme, ils firent appel au sang du lapin qui en contient dix fois plus. Le principe du test de Shelley s'appuyant sur la détection éventuelle d'anticorps sériques par la mise en présence du sérum à tester, de l'antigène incriminé et des basophiles du lapin, ceux-ci subissant alors la dégranulation. Cette dégranulation se traduit surtout par une augmentation de volume des granulations basophiles qui se rapprochent de la paroi cellulaire, puis perdent leur individualité, subissant une sorte d'homogénéisation pour former une masse brunâtre et irrégulière. La paroi cellulaire se rompant exceptionnellement.

En 1965, Shelley et ses collaborateurs utilisèrent un dosage fluorométrique de l'histamine libérée par la dégranulation du basophile lors de la réaction, et sur 27 sujets ayant présenté des accidents à la pénicilline, ils eurent 22 résultats positifs.

La grande proportion des résultats positifs obtenus par Shelley, les nombreux tests positifs cités par Bergoend, en 1966, et dont l'expérience porte sur 298 cas, démontrent toute la valeur de ce test dont la réalisation n'est pas simple. Il est évident que cet examen présente de nombreuses difficultés techniques et est d'une interprétation difficile. Il reste réservé aux médecins habitués aux problèmes d'immunologie et ne peut devenir un examen de pratique courante. Nous regrettons qu'il n'ait été mentionné dans aucune des observations de toxidermies buccales que nous avons retrouvées. Il nous semble également très intéressant, lorsque

nous nous trouvons en présence de malades soumis à des traitements associant plusieurs médicaments susceptibles d'être la cause d'une toxidermie, puisque le test permet d'étudier chaque antigène séparément.

Cependant une des critiques et non des moindres du test de Shelley réside en ce qu'il doit être pratiqué ni trop près, ni trop loin de l'accident d'intolérance. Aussi, les études des immunologistes ont-elles tendues vers la découverte d'un test plus fidèle encore, ce qui les a conduits à la mise au point du test de *transformation lymphoblastique*, qui semble trouver son application majeure dans la détection des allergies médicamenteuses.

• Le test de transformation lymphoblastique

Il y aurait dans l'organisme une cellule capable de garder le souvenir de toutes les expériences immunologiques antérieures : c'est le petit lymphocyte, dont Osgood, en 1955, observa la possibilité de transformation en cellule blastique en cultivant ces cellules *in vitro*. Dans les années qui suivirent, Nowell (en 1960), Pearmain (en 1963), Hirschorn (en 1963), et Holland et Hamer (en 1964) étudièrent cette transformation et sa cause déclenchante qui menèrent au principe du test de transformation lymphoblastique. Ce test repose sur « la propriété du lymphocyte, mis en culture, de se transformer en une cellule de type lymphoblastique, volumineuse, hyperbasophile et richement vacuolisée, possédant un gros noyau, lorsqu'il se trouve en présence d'un antigène spécifique » (Cl. Pinon, *Thèse*, 1968).

Le test est positif s'il existe un nombre significatif de lymphocytes, cultivés en présence du médicament à étudier, entrant en transformation par rapport aux mêmes lymphocytes cultivés en l'absence d'antigène. Chaque sujet est ainsi son propre témoin.

Ce test de transformation lymphoblastique permet de détecter tous les types d'allergies médicamenteuses, il s'applique aussi bien aux réactions précoces que retardées. Cependant chaque résultat devra être interprété à la lumière des autres éléments cliniques, biologiques et thérapeutiques.

Les travaux effectués dans le laboratoire du Professeur B.N. Halpern permettent d'affirmer la polyvalence et la fidélité de ce test dans les cas d'allergie médicamenteuse.

Cet examen, comme le test de Shelley, reste un examen de spécialiste pratiquement réservé aux immunologistes. Il serait souhaitable qu'il devienne d'une pratique plus courante, afin que le stomatologiste, sur la vue de lésions buccales et d'une anamnèse évoquant une toxidermie, puisse s'y référer.

LE TRAITEMENT

Le traitement des toxidermies buccales comporte trois volets :

1) LA SUPPRESSION DE L'AGENT TOXIQUE.

2) LE TRAITEMENT LOCAL.

— *Prophylactique*, dont l'essentiel est une scrupuleuse hygiène buccale.

— *Curatif*, qui consiste en une remise en état de la bouche et la suppression de tout foyer infectieux, en écouvillonnages à l'eau oxygénée, en applications de solutions antiseptiques, prescription de bains de bouche alcalins et d'agents favorisant l'élimination salivaire (teinture de Jaborandi et Lysozyme). Dans les cas très sévères, un effet sédatif sera obtenu par pulvérisation de corticoïdes (Solupred*).

3) LE TRAITEMENT GÉNÉRAL.

Dans certains cas graves ou même gravissimes, non seulement il s'impose, mais il est au tout premier plan. Il sera alors nécessaire d'observer la plus grande prudence, surtout si l'on a la notion de toxidermie médicamenteuse. Il sera basé sur :

L'administration de diurétiques pour hâter l'élimination du toxique.

La prescription d'antibiotiques à large spectre pour lutter contre la surinfection.

La prescription d'antidotes classiques au besoin : lait, café, vitamine C. On aura rarement l'occasion de recourir aux chélateurs.

Et dans certains cas, surtout lors des toxidermies bulleuses, il faudra lutter contre les troubles de l'équilibre protidique chez ces malades semblables à de grands brûlés, avec déperdition importante de sérum se traduisant par une hypoprotidémie, une diminution du rapport sérine/globuline et des modifications des taux du sodium et du potassium sanguins. La recherche de cet équilibre, la réhydratation et le rétablissement de la diurèse sont alors d'une importance capitale.

CONCLUSIONS

Les toxidermies buccales sont, nous l'avons vu, rares, encore que les observations de toxidermies cutanées soient souvent silencieuses sur la possibilité d'une éventuelle atteinte de la muqueuse buccale, que l'atteinte de celle-ci ait été discrète, ou qu'elle passe au second plan si l'éruption cutanée est intense ou l'état général très atteint.

Les observations de toxidermies retrouvées éparses dans la littérature font mention d'un grand nombre de drogues responsables ainsi que de lésions observées. Cependant, nous avons remarqué avec une plus grande fréquence certains produits ou groupes de produits :

- les métaux lourds : Hg, Bi, Au, Pb ;
- certains métalloïdes : iode, brome ;
- les antibiotiques fungiques ;
- les sulfamides ;
- les neuroleptiques et psychotropes, et parmi ceux-ci les barbituriques et les dérivés de la diphénylhydantoïne ;
- les analgésiques et antipyrétiques, en particulier les dérivés salicylés et pyrazolés.

Ainsi pour les lésions observées, certaines le sont avec une plus grande fréquence :

- les stomatites érythémateuses, érosives, ulcéreuses ;
- les lésions bulleuses ;
- les lésions hémorragiques ;
- les pigmentations.

Il nous semble important que, devant une stomatite ou une lésion buccale parfois plus localisée qui ne fait pas sa preuve, l'on doive penser à l'éventualité d'une toxidermie.

Enfin, il serait souhaitable qu'à la lumière des récentes données de l'immunologie, le diagnostic de toxidermie buccale, souvent évoqué, soit posé avec plus de fermeté.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
DUPERRAT

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- ALBAHARY (C.). — Maladies médicamenteuses. (Masson édit., 1953.)
- ARQUIE (E.), TÉMINE, LUSZINSKI. — Sulfamides et réactions cutanéomuqueuses. (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1945, 333.)
- BANZET (P.), FRIEZ (P.). — Incidents et accidents cutanéomuqueux et osseux de la chimiothérapie par infusion intra-artérielle pour cancers maxillo-faciaux. (*Revue de Stomatologie*, Paris, 1968, **69**, n° 3, pp. 229-238.)
- BASTIEN (R.). — Stomatites médicamenteuses. (*Thèse*, Paris, 1935.)
- BAZEX (A.), SALVADOR (R.), DUPRÉ (A.), PARANT (M.), CRISTOL (B.). — Maladie de Lyell. Ses rapports avec la maladie de Stevens-Johnson. (*Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1962, **69**, 106-109.)
- BÉHANE (H.), PERR. — Trois cas de stomatites dues à la streptomycine. (*J.A.M.A.*, 16 octobre 1948, pp. 495-496.)
- BENZI. — Hyperplasie gingivale après traitement prolongé par iodure. (*Clin. Odont.*, janvier 1948, 31.)
- BERGOEND (H.). — Contribution à l'étude des manifestations cutanées d'intolérance médicamenteuse. Intérêt du test de Shelley. (*Thèse*, Bordeaux, 1966.)
- BERGOEND (H.), ZIMMER (J.), BASSET (A.). — Enquête étiologique à propos de 150 cas de toxidermies médicamenteuses. Intérêt du test de Shelley. (*Bul. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1966, **73**, 39-43.)
- BLUM (J.E.). — Stomato-pharyngite après traitement antibiotique. (*Schweiz.*, 1954, **84**, n° 42, 1197-1202.)
- BLUM (P.), NADAL. — Lichen plan aurique cutané et muqueux. (*Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 12 novembre 1931.)

- BOURGET (P.). — Les accidents thérapeutiques. (Hachette édit., 1967.)
- BRIZARD (J.). — Syndrome de Stevens-Johnson. (Thèse, Paris, 1954.)
- BUMILLER (O.E.). — Deux nouvelles maladies de la bouche : la pénicillino-stomatite et la palaponto-gingivite. (*Deutsche Zahn. Ztschr.*, 15 juillet 1952, n° 14, 801-806.)
- CASALIS (F.). — Stomatites et glossites réactionnelles. (Thèse, Paris, 1950.)
- CAYRON (P.), SCHEFFER (P.). — Accidents et abus des thérapeutiques générales utilisées en stomatologie. (*Rev. Stomat.*, Paris, 1964, **65**, n° 1, 2, pp. 31-38.)
- CAZAURAN (C.). — Les stomatites dues à la streptomycine. (Thèse, Bordeaux, 6 avril 1949.)
- CHAPUT (A.). — Stomatologie. (Flammarion, 1967.)
- CHARPIN (J.), VITRY (G.), OHRESSER (Ph.). — Allergie médicamenteuse et test de Shelley. (*Méd. et Hyg.*, 1965, **23**, 60-61.)
- CHIKHANI (P.). — Les accidents de l'anesthésie locale en stomatologie. (*Rev. du Praticien*, 21 juillet 1966.)
- COOMBS (B.W.). — Stevens-Johnson syndrome associated with carbazepine (« Tegretol »). (*M.J. Australia*, 1965, **1**, 895-896.)
- CORONEL (S.). — Purpura buccal. (*Rev. de Stom.*, juillet-août 1966.)
- CORWIN-HIRSHOW (H.). — *J.A.M.A.*, 8 novembre 1947, p. 638.
- DARIER (J.), CIBATTE (A.), TSANK (A.). — Précis de dermatologie. (Paris, Masson édit., 1947.)
- COUMEL (C.). — Observations personnelles.
- DECHAUME (M.). — Précis de stomatologie. (Masson édit., 1964.)
— Les bouches sèches. (*Rev. du Praticien*, 1964, n° 21, pp. 2695-2702.)
- DEGOS (R.). — Dermatologie. (Paris, Editions Médicales Flammarion, 1953.)
- DELAY et MAILLARD. — Gingivite hyperplasique par le Dihydan. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1945.)
- DORVAL (J.), DEMERS (J.P.). — Effets secondaires des tétracyclines en pédiatrie. (*Laval Méd.*, 1968, **39**, 10, 939-954.)

- DREYER (M.S.) et al. — Allergie cutanéomuqueuse à la phénacétine. (*Prensa Med. Argent.*, 3 juillet 1964, **51**, 12, 5.)
- DUPERRAT (B.). — Précis de dermatologie. (Paris, Masson édit., 1959.)
- DUVERNE, MULLER, BONNAYMÉ. — Les accidents cutanéomuqueux observés au cours des traitements par la chloromycétine dans un service de typhiques. (*Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, Lyon, 2 décembre 1949.)
- FELDMAN (W.), CORWIN, HIRSHOW (H.). — A propos de lésions dues à la streptomycine. (*British Medical Jour.*, London, Saturday January 17, 1948.)
- FELDMAN, CORWIN, HIRSHOW et PFNETZE. — *J.A.M.A.*, 30 novembre 1948, p. 781.
- FRIEZ (P.). — Les toxidermies bulleuses de la cavité buccale. (*Communication XIX^e Congrès Français de Stomatologie*, octobre 1965, p. 266.)
- FOURNIER et BOLTANSKY. — Stomatites auriques. (*Rev. de Stom.*, décembre 1926, 681.)
- GOUGEROT (H.). — Stomatite aurique érythémateuse, purpurique et ulcéreuse. (*Bull. Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 9 février 1933.)
- GOUGEROT (H.), GOUGEROT (L.), SCLAFFER (J.). — Toxidermie érythémato-bulleuse et pigmentée fixe : autotoxinides. (*Ann. Derm. et Syph.*, juillet-août 1945, n° 7-8, 180.)
- GRIVEAUD (E.). — Syndromes de Lyell. (*Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1961, **63**, 600-608.)
- HALPERN (B.N.). — Test aux lymphocytes en allergologie. (*Méd. Hyg.*, 1967, **18**, 1, 55.)
- HALPERN (B.N.), KY (I.N.), AMACH E NOUHAL. — Diagnosis of drug allergy with the lymphocyte transformation test. (*J. Allergy*, 1967, **40**, 3, 160.)
- HURIEZ (Cl.), GUIDOUX (A.), DUSAUSOY (R.). — La part du toxique, du terrain et du microbe dans les accidents des chimiothérapies. (Paris, Masson édit., 1947.)
- JAUSION, CAILLAU, CARLIER. — Constructions osseuses provisoires au cours d'une gingivite bismutho-mercurielle. (*Soc. Fr. Derm. Syph.*, novembre-décembre 1944, 11-12, 296-297.)

- JUHLIN (L.). — Basophil leukocytes in dermatology. New views of skin diseases. (H.S. Yaffee and M.C. Spencer edit. Boston, Little-Brown and Co.)
- KENNETT (S.). — Stomatites médicamenteuses dues aux barbituriques. (*Oral Surg., Oral Med. and Oral Pathology*, mars 1968.)
- KRAMER (J.G.). — A propos des lésions dues à la streptomycine. (*The Ohio State Medical Journ.*, avril 1948, p. 376.)
- KUFFER (R.), SOUBIRAN (J.M.). — Pigmentation de la muqueuse buccale. (*La Revue du Prat.*, 21 juillet 1964, XIV, n° 21.)
- LAFOURCADE. — Les stomatites médicamenteuses au cours des traitements antisyphilitiques. (*Rev. Odont. Stom. Max. Fac.*, novembre 1946, n° 9, 444-448.)
- LAMBERT (M.). — Lésions buccales chez l'enfant au cours du traitement par la streptomycine. (*Rev. Stomat.*, avril-mai 1949-1950, n° 4-5, 247-254, 2 fig., bibliogr.)
- LAMY (M.), LAMOTTE (M.). — Trois cas de toxidermie observés chez des enfants (cytodermie bulleuse suivie d'épidermolyse et de pigmentation). (*B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13 novembre 1942, n° 27-28-29.)
- LAPINE (Mme). — Erythème polymorphe bulleux. Toxidermie, efficacité de la vitamine B2. (*Bull. Soc. Fr. Derm.*, février-mars 1950, 60, 2, n° 2, 175-176.)
- LAUDENBACH. — Stomatites aiguës. (*Inf. Dent.*, avril 1967, 49, 1361-1369.)
- LAUFER (J.). — Les stomatites médicamenteuses. (*Progrès Médical*, 24 novembre 1955, 83, n° 22, 403-407.)
- LEBŒUF et MOLLARD. — Les aurides muqueuses et cutanées. (*Presse Médicale*, septembre 1930, 74, 1239.)
- LEBOURG (J.). — Stomatite arsenicale. (*Rev. Stom.*, 1934, 268.)
- LEBOURG (L.). — Notions nouvelles sur la stomatite bismuthique. (*L'Inf. Dent.*, juillet 1945, 28, 455.)
- LEBOURG, HÉNAULT, LAMBERT, CERNÉA, CHAPUT (Mme), FRIEZ, HENNON et VRASSE. — Les stomatites. (*Conférence des Stomatologistes des Hôpitaux de Paris*, Paris, Masson et Cie édit., 1946.)
- LE BOURNIS. — Un cas de stomatite à la suite d'injection intra-veineuse de gonacrine. (*Rev. de Stom.*, 1926, 593.)

- LE COULANT (P.), L'EPÉE (P.), TEXIER. — Stomatites laiteuses érosives à type histologique de lichen plan provoquées par la streptomycine. (*Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, séance du 4 novembre 1948.)
- L'EPÉE et LAZARINI. — Stomatite saturnine. (*Arch. Mal. Prof.*, 1953, **14**, n° 3, 293.)
- LE SOURD (M.). — Thérapeutique des affections bulleuses. (*Cahiers du Collège de Médecine*, 1965, **6**, n° 8, pp. 572-581.)
- LORINCZY (E.), RITLOP (B.), WALLNER (E.). — L'état stomatologique dans le diagnostic précoce de saturnisme. (*Deutsche Lärz. Mund. u. Kieferh.*, 1952, **17**, n° 5-6, 188-192, bibliogr.)
- L'importance des découvertes stomatologiques dans le diagnostic précoce de l'imprégnation mercurielle. (*Oster. Zochr. Stomat.*, août 1954, **51**, n° 8, 431-435, bibliogr.)
- LORTAT-JACOB, LEGRAIN. — Lichen plan buccal intense au cours du traitement aurique d'un lupus érythémateux. (*Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 21 mai 1931, 786.)
- LOVEMAN (A.B.), SIMON (F.A.). — Fixed eruption and stomatitis due to sulfanilamide. (*Arch. of Derm. and Syph.*, 1941, 441.)
- LYELL (A.). — Toxic epidermal necrolysis: eruption resembling scalding of the skin. (*Brit. J. Dermat.*, 1956, **68**, 355.)
- MARCARD (P.). — A propos d'un cas de stomatite par intolérance sulfamidée. (*Rev. Stom.*, novembre-décembre 1952, **53**, n° 11-12, 940.)
- MARIN (F.). — Un cas peu fréquent de saturnisme extra-professionnel en stomatologie. (*Ann. de Stom.*, août 1964, **13**, n° 8, 615-619, bibliogr.)
- MAY (Dr Med. Habil J.). — Die Nebenwirkungen der Arzneimittel auf die Haut. (Verlag Von Gustav Fischer in Jena, 1950.)
- MICHON (P.), LARCAN (A.), HURIET (C.). — Toxidermie bulleuse exfoliante mortelle semblant due à l'emploi d'un nouveau sulfamide. (*Bull. Soc. Fr. Derm.*, août-octobre 1961, **68**, n° 4, 656-660.)
- MILIAN (G.). — La stomatite des sels bismuthiques hydrosolubles. (*Paris Médical*, 10 janvier 1942, 24.)
- MILIAN et PÉRIN. — Antipyrinides érythémato-bulleuses. (*Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1921.)

- MOLLARET, REILLY, BASTIN et FOURNIER. — Accidents du traitement des fièvres typhoïdes et para-typhoïdes par le chloramphénicol (chloromycétine). (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 3-4, 85-96.)
- MONTO (R.W.), FINE (G.), RIZEK (R.A.). — Cellules desquamées de la muqueuse buccale chez les patients recevant une chimiothérapie pour tumeurs malignes. (*J. Oral Surg. Anesth.*, mars 1963, **21**, n° 2, 95-100, bibliogr.)
- MORAYTA (M.). — Etude sur le thème : allergie en stomatologie (antibiotiques, etc.). (*Rev. A.D.M.*, juillet-août 1965, **22**, n° 4, 309-333, bibliogr.)
- MOYNAHAN (E.J.). — Epidermolysis bullosa affecting the buccal and pharyngeal mucosae. (*Proc. Royal Soc. Med.*, Londres, Sect. Laryng., 1963, t. 56, n° 10, pp. 885-888.)
- NISHIMURA (T.), KON (I.). — An oral manifestation of bismuth poisoning. (*Otolaryngology*, Tokio, 1964, t. 36, n° 3, 257-259.)
- OPPENHEIM (Dr M.), RILL (Pr Dr J.H.), ULLMANN (Ob Dr K.). — Die Schädigungen der haut-durch beruf und gewerbliche arbeit. (Leipzig, Verlag von Leopold Voss, 1926, 3 vol.)
- OHRESSER (Ph.). — Un test d'identification allergénique *in vitro*. Le test de Shelley. (*Thèse*, Marseille, 1965.)
- OSSIPOVSKI (B.). — Les toxidermies bulleuses. (*Gaz. Méd. France*, octobre 1953, **60**, n° 20, 1047-1049.)
- PARANT (M.). — Gingivite hypertrophique du diphénylhydantoïne de soude. (*Rev. Stom.*, 1944, 93.)
- PERRON, ACHARD, MANIPOUD. — A propos d'une observation de stomatite mercurielle. (*Ann. Odonto-Stomat.*, mars-avril 1965, **22**, n° 2, 83-87.)
- PINON (Cl.). — L'allergie médicamenteuse et son diagnostic par le test de transformation lymphoblastique. (*Thèse*, Paris, A.G.E.M.P., 1968.)
- PISANTHY (S.) et al. — Erythème multiforme dû aux sulfamides. (*J. Dent. Med.*, octobre 1965, **20**, 154-157.)
- PONCET (E.), ROULLEAU (P.). — Les glossites. (*Ann. Oto-Laryngol.*, Paris, 1967, t. 84, n° 1-2, 219-220.)
- PRUNET (Ch.). — Cyanure de mercure et stomatites. (Paris, Lib. Marcel Vigné, 1934.)

- ROE (D.A.). — Effets cutanés des agents cholestérolémiants. (*New York J. Med.*, 15 octobre 1964, **64**, 2559-2563.)
- SALMAN (L.). — Mercury precipitations in the oral cavity. (*Oral Surgery*, août 1966, **22**, 159-162.)
- SERGEANT. — Stomatites auriques. (*Thèse*, Bordeaux, 22 novembre 1933.)
- SHELLEY (W.B.). — New serologic test for allergy in man. (*Nature*, 1962, **195**, 1181-1183.)
- Indirect basophile degranulation test for allergy to penicillin and other drugs. (*J.A.M.A.*, 1963, **184**, 171-178.)
- SKACH (M.), SCHWANK (R.), KOMINKOVA (O.). — Manifestation d'une idiosyncrasie médicamenteuse sur la muqueuse buccale et la peau de la face. (*Dent. Abstr.*, octobre 1962, **7**, n° 10.)
- SOLOMON (H.A.). — Stomatite médicamenteuse accompagnant le traitement par l'actinomycine D d'un cancer avancé. (*Oral Surg.*, mai 1962, **15**, n° 5, 544-547.)
- STEWART (W.D.), MADDIN (W.S.), DANTOJ (L.). — The office use of sulfamethoxypyridazine. A review of cutaneous reactions. (*Vancouver B.C. Canad. Med. Ass. J.*, 1960, **82**, 1, 23-24.)
- STONES (H.H.). — Drugs affecting the oral tissues. (*M. Press.*, 1952, 228, 86-90.)
- STRASSBURG (M.), KNOLLE (G.). — Atlas en couleurs des maladies de la muqueuse buccale. (Julien Prêlat édit., 1969.)
- STROM (J.). — Syndrome cutanéomuqueux fébrile causé par la butazolidine. (*Svensk Lakartidn*, 11 novembre 1964; *S.W.*, 61, 3552-3558.)
- TARDIEU. — *Thèse*, Paris, 1924.
- TÉMINÉ. — Un nouveau cas d'érythème polymorphe bulleux dû au sulfathiazol. (*Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1946, 535.)
- TEMPLETON. — Chéilites et dermatites dues au résorcinol et dérivés. (*Arch. of Derm. and Syph.*, 1940, **42**, 138.)
- TSANCK, KRITCHEVSKY (B.), SIDI (E.). — De la pathogénie des stomatites médicamenteuses. (*VIII^e Congrès de Stomatologie*, Paris, 1934.)
- VAUTRIN (D.). — Le basophile dans la séquence des réactions allergiques. (*Thèse*, Nancy, 1967.)

- VÉZA. — La gingivite hypertrophique de la phénylhydantoïne. (*Thèse*. Lyon, Bosc. édit., 1947.)
- VILANOVA, CARDENAL. — Stomatite due à la streptomycine. (*Acta Derm. Sifiligraphicas*, juin 1949.)
- WALTHER (H.). — Toxidermies. Revue de la littérature médicale et communication d'observations personnelles. (*Hautarzt*, juin 1960, **11**, n° 6, 241-245.)
- Toxidermies. Revue de la littérature médicale (*suite*). (*Hautarzt*, juillet 1960, **11**, n° 6, 289-292, bibliogr.)
- Toxidermies. Revue de la littérature et rapport de cas personnels. (*Hautarzt*, novembre 1963, **14**, n° 11, 481-483, bibliogr.)
- WILLIAMS (J.L.). — Un cas de gingivite aiguë causée apparemment par le dicoumarol. (*J. Périodont.*, avril 1950, **21**, n° 2, 95.)
- WISE et SULZBERGER. — Drugs eruptions (phenolphtaleine). (*Arch. of Derm. and Syph.*, 1933, vol. 27, 4, 549-567.)

